

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 34128

(54)

Préparation destinée au traitement des gastrites et des ulcères gastro-duodénaux et procédé d'obtention de cette préparation.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 35/74; C 12 K 3/00.

(22)

Date de dépôt 10 octobre 1974, à 15 h 41 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de certificat d'auteur déposée en Bulgarie le 11 octobre 1973, n. 24.712 au nom de Ivan Georgiev Bogdanov.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 19 du 9-5-1975.

(71)

Déposant : DSO «PHARMACHIM», résidant en Bulgarie.

(72)

Invention de : Ivan Georgiev Bogdanov.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, 75008 Paris.

La présente invention concerne une préparation destinée au traitement des gastrites, des ulcères gastro-duodénaux et une méthode pour son obtention à partir du *Lactobacillus Bulgaricus*.

Il est bien connu que l'ulcère gastrique est une affection polyétiologique, objet pour différentes causes, d'une action locale, et de troubles des fonctions du système nerveux végétatif et du système nerveux central. A cause de cela, on fait appel, pour le traitement de l'ulcère, à un grand nombre de préparations curatives ayant une activité spécifique sur les différents symptômes de l'affection. Les ingrédients les plus fréquents des préparations de ce genre sont les substances possédant une action neutralisante sur l'acide chlorhydrique du suc gastrique.

L'apaisement temporaire atteint sous l'action des préparations alcalines est suivie d'une activité réflexe de la sécrétion de l'acide chlorhydrique. Dans les cas où on atteint une neutralisation durable et même une alcalinisation du suc gastrique, on note des troubles dans la digestion gastrique, laquelle s'effectue normalement à un pH = 2, optimale pour l'action de la pepsine.

Certaines préparations thérapeutiques, autres que les remèdes à fonction alcaline, contiennent en différentes combinaisons des anesthésiants locaux, des analgésiques et des spasmolytiques, lesquels ont une action sur les autres symptômes de la maladie : sur la douleur, la nausée, le vomissement.

L'objectif de la présente invention est la création d'une préparation purement biologique, dépourvue de moyens à fonction alcaline, d'anesthésiants, de spasmolytiques et d'analgésiques. Cette préparation ne doit pas posséder qu'une action purement symptomatique, mais elle doit en outre posséder une action thérapeutique à l'égard de l'ulcère gastrique.

Les avantages de cette préparation résident dans le fait qu'elle n'est constituée que par des ingrédients biologiques absolument inoffensifs comme le soja, le sucre et le *Lactobacillus Bulgaricus*. Un comprimé de 2,5 g contient 1,575 g du milieu de culture nutritive de soja, des corps bacillaires secs de *Lactobacillus Bulgaricus* et tous les produits biologiquement actifs qui contribuent à son activité, et 0,925 g de sucre. La composition biochimique de la préparation est la suivante : protéines 25-35 %, sucres 45-52 %, équivalent de neutralisation 1600-2100 E, acide lactique 4,0-5,5 %.

La présence du *Lactobacillus Bulgaricus*, d'une coloration spécifique Gram-Neisser positive et la composition biochimique mentionnée ci-dessus, offrent une réaction pour l'identification de la préparation.

Indépendamment du fait que la préparation est dépourvue de substances alcalines, elle agit rapidement sur la sensation de brûlure due à l'acidité élevée du suc gastrique, grâce à l'action tampon des protéines qu'elle contient.

La préparation apaise très vite la douleur, malgré l'absence d'analgésiques,

de spasmolytiques ou d'anesthésiants locaux.

La préparation a non seulement un effet symptomatique sur les différentes manifestations de l'ulcère, mais elle permet une normalisation des fonctions de la muqueuse stomacale et une guérison du processus ulcéreux.

5 L'un des avantages majeur de la préparation selon l'invention est son effet curatif sur les patients ayant subi un traitement antérieur au moyen d'autres préparations anti-ulcéreuses.

10 Les qualités thérapeutiques de la préparation, objet de la présente invention, ont été mises à l'épreuve sur 360 patients dans différents établissements hospitaliers : la clinique de gastro-entérologie près d'ISUL (Institut pour le perfectionnement des médecins), la clinique de maladies internes près de VVMI, le secteur gastro-entérologique près du Second Hôpital municipal à SOFIA, l'hôpital départemental de KARDJALI, l'hôpital départemental de BLAGOEVRAD, l'hôpital régional de BOTEVGRAD, etc...

15 La plupart de ces patients (323) ont subi un traitement ambulatoire sans interrompre les occupations professionnelles et de l'existence coutumière, ce qui a permis de rapporter les résultats du traitement uniquement à la préparation et non pas à l'ambiance et au régime hospitalier ou bien à la diète spéciale.

20 Sur un total de 360 patients, 238 patients (66 %) ont une diagnose - ulcère duodénal ; 93 patients (26 %) - gastrite et 29 patients (8 %) - ulcère gastrique.

La plupart de ces patients sont des malades chroniques. Ils ont subi plusieurs fois le traitement dans les établissements hospitaliers et le diagnostic a été établi après des examens cliniques et paracliniques réitérés.

25 Seulement 43 personnes (12 %) étaient malades depuis moins d'un an. Les autres étaient malades depuis 5, 10 ans et plus. Pendant la durée de la maladie les patients ont fait usage sans succès d'un grand nombre de médicaments. 64 % parmi eux ont été traités par l'Almagel ; 35 % par la Mutese ; 35 % par la Spasmalgone ; 31 % par la Neutracide ; 31 % par la Vikaline ; 17 % par le calcium-brom-atropine ; 14 % par l'Antiacide ; 18 % par l'Alumoxide et 12 % par
30 l'Oxiferoscorbon.

Chez 158 patients, dont la plainte principale a été l'acidité et la brûlure, ces symptômes ont disparu ; pour 54 patients (34 %) 5 minutes après l'absorption de la préparation, pour 66 patients (42 %) 10 minutes après l'absorption de la préparation. Chez 19 patients seulement (12 %) l'acidité a disparu après une
35 période supérieure à 15 minutes après l'absorption de la préparation.

Chez 177 patients, dont la plainte principale a été la douleur, on a observé les résultats suivants : pour 58 patients (33 %) la douleur a disparu dans les premières 5 minutes après l'absorption de la préparation ; pour 62 malades (35 %) la douleur a disparu en 10 minutes après l'absorption de la préparation et pour

18 personnes (10 %) la douleur a disparu après une période supérieure à 15 minutes après l'absorption de la préparation.

Pour un total de 360 patients, régulièrement et systématiquement traités par la préparation, toutes les plaintes ont disparu : pour 198 personnes (55 %) en 5 jours, pour 101 personnes (28 %) en 10 jours et pour 19 malades (5,2 %) toutes les plaintes ont disparu après 15 jours de traitement.

Pour 3 patients seulement (0,8 %) on n'a enregistré aucune influence sur le déroulement de la maladie.

La préparation a été tolérée chez tous les malades, même chez ceux présentant une hypersensibilité envers un grand nombre d'antigènes.

Chez 48 patients l'effet curatif a été démontré et prouvé non pas uniquement par la disparition totale des plaintes et par le passage d'un régime stricte à un régime normal, mais aussi par voie radiologique.

Le procédé d'obtention de la préparation consiste à développer une espèce microbienne spécialement sélectionnée le *Lactobacillus Bulgaricus* LB-51 (déposé dans la collection des cultures microbiennes de l'Institut de l'Etat pour le contrôle des moyens curatifs, enregistré sous le numéro B-51-1 m/65/) dans un milieu de culture nutritif obtenu à partir du soja dans des conditions anaérobies et à une température de 35-42° C, à sécher la culture, à ajouter du sucre, à granuler et à compresser le mélange obtenu pour obtenir les comprimés.

Exemple 1.

Dans un récipient de fermentation de 2.000 litres, on dispose 60 kg de tourteau de soja et on ajoute 1.500 litres d'eau. On procède ensuite à une extraction pendant une heure à une température de 120° C. Après refroidissement à 70-80° C, le mélange est centrifugé et on ajoute à l'extrait clarifié 1 % de saccharose. Dans un récipient de fermentation A de 200 litres, on verse 120 litres de l'extrait obtenu, et le restant est introduit dans un récipient de fermentation B de 2.000 litres. Le milieu de culture nutritif est stérilisé pendant 45 minutes à une température de 115° C. Après refroidissement à 40° C du récipient A, on cultive 6 litres de la culture pure de *Lactobacillus Bulgaricus*, développée dans des ballons en verre sur le bouillon de soja obtenu d'après le procédé mentionné ci-dessus. Après une culture de 18 heures à une température de 37° C, sans agitation et sans aération, la culture du récipient A est transvasée, en maintenant les conditions de stérilité, dans le milieu de culture nutritif stérile du récipient B. Après une culture de 24 heures dans les conditions mentionnées ci-dessus, le contenu du récipient B est soumis au séchage dans un séchoir par atomisation à une température de 150° C "à l'entrée" et de 75° C "à la sortie". On obtient ainsi 33 kg d'une poudre brunâtre, d'une saveur spécifique, acide et agréable, de fruits secs. A la substance sèche on ajoute 19,8 kg (60 %) de saccharose et sans autre addition, on procède à la granulation. La préparation est utilisée

soit sous forme de granules, soit sous forme de comprimés, obtenus après la compression de la masse granuleuse.

Exemple 2.

5 Dans le récipient de fermentation A d'une capacité de 200 litres, on prépare le milieu de culture nutritif, composé de 150 litres d'eau et de 6 kg de farine de soja, finement moulue. De cette façon, on obtient une suspension de soja d'une concentration de 4 %. On stérilise le milieu de culture nutritif à une température de 110° C pendant 45 minutes et en agitant continuellement. Après refroidissement du milieu de culture nutritif à 40° C, on cultive 6 litres de la culture pure de Lactobacillus Bulgaricus dans le "bouillon de soja", obtenu comme dans 10 l'exemple 1.

Après une culture de 24 heures à une température de 37° C dans des conditions anaérobies, le contenu du récipient A est transvasé, en maintenant les conditions de stérilité, dans le récipient B, d'une capacité de 2.000 litres. 15 La culture contient 1.500 litres de la suspension de soja de concentration 4 %, préparée, stérilisée et refroidie à 40° C, comme il est décrit pour le récipient A du présent exemple.

Après une culture de 24 heures à 37° C sans agitation ni aération, le contenu du récipient B est soumis au séchage par atomisation dans les conditions 20 de l'exemple 1. On obtient 41 kg d'une substance sèche, dans laquelle on ajoute 24 kg de saccharose et à la fin le mélange est soumis à la granulation et à la compression pour obtenir les comprimés.

Exemple 3.

8 kg de grains secs de soja sont immergés dans 20 litres d'eau et sont 25 laissés au repos pendant 2 heures à la température ambiante. Après cela les grains de soja sont soumis à un lavage à l'eau jusqu'à élimination complète de toutes les particules étrangères et impuretés. Les grains de soja sont moulus dans une machine à moulin après le lavage. La masse moulue est immergée dans 150 litres d'eau. Après une agitation soigneuse, la suspension obtenue est émulsifiée à 30 l'aide d'un moulin colloïdal, filtrée à travers une gaze stérilisée à quatre plis pour l'élimination des écailles et des autres grosses particules, puis est versée dans le récipient de fermentation ayant une capacité de 200 litres. La suspension stable obtenue ("le lait de soja") est stérilisée à une température de 110° C pendant 45 minutes, refroidie à 40° C et cultivée avec 6 litres de la 35 culture pure de Lactobacillus Bulgaricus dans le bouillon de soja, obtenu comme dans l'exemple 1.

Après une culture de 24 heures à 37° C sans agitation ni aération, on sèche par atomisation dans les mêmes conditions que dans l'exemple 1. On obtient 5,8 kg de substance sèche, laquelle est mélangée avec 60 % de saccharose (3,5 kg) et est 40 soumise à la granulation et à la compression pour obtenir des comprimés.

COPY

REVENDEICATIONS

1. Préparation pour le traitement des gastrites et des ulcères gastro-duodénaux, caractérisée en ce qu'elle contient des corps bactériens secs de *Lactobacillus Bulgaricus*, des substances sèches biologiquement actives contribuant à son activité, un milieu de culture nutritif sec de soja dans lequel a été cultivé le *Lactobacillus Bulgaricus* mentionné, et du sucre.
2. Procédé d'obtention de la préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à cultiver le *Lactobacillus Bulgaricus* dans un milieu de culture nutritif de soja dans des conditions anaérobies, à une température de 35-42° C pendant 18-24 heures, puis à soumettre la culture au séchage, à ajouter du sucre à la substance sèche obtenue, et à soumettre le mélange à la granulation et à la compression pour obtenir les comprimés.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le séchage est effectué dans un séchoir par atomisation, la température d'entrée étant de 150-190° C et la température de sortie étant de 70-85° C.

COPY